

Die Differentialdiagnose des Ikterus im chirurgischen Bereich

**(Studie auf Grund der Auswertung des einschlägigen
Krankengutes aus der Chirurgischen Klinik München
zwischen 1963 und 1974)**

Norbert Funk

1977

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor Prof. Dr. G.Heberer

Die Differentialdiagnose des Ikterus im chirurgischen
Bereich

(Studie auf Grund der Auswertung des einschlägigen
Krankengutes aus der Chirurgischen Klinik München
zwischen 1963 und 1974)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Norbert Funk

aus Holzkirchen

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Rueff

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1977



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern

1. Einleitung	1
2. Kindheit und Jugend	2
3. Ausbildung und Beruf	3
4. Familie und Ehe	4
5. Meinen Eltern	5
6. Reisen und Auslandsaufenthalte	6
7. Wissenschaft und Kunst	7
8. Politik und Gesellschaft	8
9. Literatur und Kunst	9
10. Musik und Theater	10
11. Sport und Freizeit	11
12. Gesundheit und Krankheit	12
13. Religion und Philosophie	13
14. Natur und Umwelt	14
15. Wissenschaft und Technik	15
16. Kunst und Kultur	16
17. Politik und Gesellschaft	17
18. Literatur und Kunst	18
19. Musik und Theater	19
20. Sport und Freizeit	20
21. Gesundheit und Krankheit	21
22. Religion und Philosophie	22
23. Natur und Umwelt	23
24. Wissenschaft und Technik	24
25. Kunst und Kultur	25
26. Politik und Gesellschaft	26
27. Literatur und Kunst	27
28. Musik und Theater	28
29. Sport und Freizeit	29
30. Gesundheit und Krankheit	30
31. Religion und Philosophie	31
32. Natur und Umwelt	32
33. Wissenschaft und Technik	33
34. Kunst und Kultur	34
35. Politik und Gesellschaft	35
36. Literatur und Kunst	36
37. Musik und Theater	37
38. Sport und Freizeit	38
39. Gesundheit und Krankheit	39
40. Religion und Philosophie	40
41. Natur und Umwelt	41
42. Wissenschaft und Technik	42
43. Kunst und Kultur	43
44. Politik und Gesellschaft	44
45. Literatur und Kunst	45
46. Musik und Theater	46
47. Sport und Freizeit	47
48. Gesundheit und Krankheit	48
49. Religion und Philosophie	49
50. Natur und Umwelt	50
51. Wissenschaft und Technik	51
52. Kunst und Kultur	52
53. Politik und Gesellschaft	53
54. Literatur und Kunst	54
55. Musik und Theater	55
56. Sport und Freizeit	56
57. Gesundheit und Krankheit	57
58. Religion und Philosophie	58
59. Natur und Umwelt	59
60. Wissenschaft und Technik	60
61. Kunst und Kultur	61
62. Politik und Gesellschaft	62
63. Literatur und Kunst	63
64. Musik und Theater	64
65. Sport und Freizeit	65
66. Gesundheit und Krankheit	66
67. Religion und Philosophie	67
68. Natur und Umwelt	68
69. Wissenschaft und Technik	69
70. Kunst und Kultur	70
71. Politik und Gesellschaft	71
72. Literatur und Kunst	72
73. Musik und Theater	73
74. Sport und Freizeit	74
75. Gesundheit und Krankheit	75
76. Religion und Philosophie	76
77. Natur und Umwelt	77
78. Wissenschaft und Technik	78
79. Kunst und Kultur	79
80. Politik und Gesellschaft	80
81. Literatur und Kunst	81
82. Musik und Theater	82
83. Sport und Freizeit	83
84. Gesundheit und Krankheit	84
85. Religion und Philosophie	85
86. Natur und Umwelt	86
87. Wissenschaft und Technik	87
88. Kunst und Kultur	88
89. Politik und Gesellschaft	89
90. Literatur und Kunst	90
91. Musik und Theater	91
92. Sport und Freizeit	92
93. Gesundheit und Krankheit	93
94. Religion und Philosophie	94
95. Natur und Umwelt	95
96. Wissenschaft und Technik	96
97. Kunst und Kultur	97
98. Politik und Gesellschaft	98
99. Literatur und Kunst	99
100. Musik und Theater	100

G L I E D E R U N G

	Seite
I. Einleitung	1
1.) Historischer Überblick	1
2.) Abgrenzung zwischen "medizinischem und chirurgischem Ikterus"	1
3.) Leberschädigung durch extrahepatischen Gallenverschluß	3
4.) Neuere Differenzierungsmethoden	5
5.) Begründung der Arbeit	8
II. Material und Methodik	10
III. Ergebnisse	12
1.) Alters- und Geschlechtsverteilung	12
2.) Diagnosen: benigne - maligne Erkrankungen	13
3.) Anamnestische Angaben	13
4.) Klinische Befunde	16
5.) Laborbefunde	17
a) Bilirubin, Bilirubin im Urin, Urobilinogen	17
b) Alkalische Phosphatase	19
c) Transaminasen	20
d) BKS	22
e) Leukocyten	23
f) Prothrombinindex	23
g) Eisen	24
h) Amylase	25
i) Gesamteiweiß und Elektrophorese	25
6.) Art der Operationen	27
7.) Pathologisch-histologische Untersuchungen	29
a) Gallenblase und extrahepatische Gallenwege	29
b) Leber	30
IV. Besprechung der Ergebnisse und Diskussion	33
V. Zusammenfassung	49
VI. Literaturverzeichnis	50

I. EINLEITUNG

1.) Historischer Überblick

"Wenn ein Mann unter Gelbfärbung der Augen leidet und seine Krankheit bis ins Innere des Auges dringt, so daß das Innere des Auges gelb wie Kupfer aussieht, wenn sein Inneres Essen und Getränke wieder ausspeit, wenn sogar das Antlitz, der ganze Körper gelb wird, so trocknet die Krankheit den ganzen Leib des Kranken aus, so daß er stirbt." Auf diese Weise wurde durch Keilschrifttexte aus Mesopotamien das Symptom Ikterus als gefährliche Krankheit definiert (109). Elliot SMITH fand in einer Mumie der XXI. Dynastie Gallensteine, bis heute jedoch der einzige Fall aus Altägypten (104). In der griechischen Literatur gibt es nur wenige Stellen, in denen über Gelbsucht berichtet wird (104). MORGAGNI (1682 - 1771) beschreibt bereits einen Verschlusikterus mit seinen Nebenwirkungen auf die Leber (104). VIRCHOW demonstrierte 1857 eine Lebercirrhose, wobei er eine Reizung durch Gallensteine als Ursache annahm. Der erste Eingriff am Gallengangsystem, eine Cholecystektomie, wurde 1882 von Carl LANGENBUCH in Berlin ausgeführt (109).

2.) Abgrenzung zwischen "medizinischem und chirurgischem Ikterus"

Das klinische Symptom Ikterus ist einigen Krankheiten eigen, die teilweise in den Bereich des Internisten, teilweise in den des Chirurgen fallen. Es wird durch folgende Störungen des Bilirubinstoffwechsels verursacht:

- a) Störungen der Bilirubinproduktion (Produktionsikterus), wozu alle Formen der Hämolyse und die Shunthyperbilirubinämie gehören.
- b) Störungen des Bilirubintransportes und der Zellaufnahme

(Absorptionsikterus): Hierzu gehören die Hepatitis epidemica, die Serumhepatitis, die ikterische Lebercirrhose und das Gilbert-Meulengracht-Syndrom.

- c) Störungen der Bilirubinkonjugation (Konjugationsikterus): dazu rechnet man das Crigler-Najjer-Syndrom, familiäre Hyperbilirubinämien, den Neugeborenenikterus und auch die Virushepatitis.
- d) Störungen der Bilirubinexkretion (Exkretionsikterus), wobei Erkrankungen vorliegen, die mit einer Vermehrung des konjugierten Bilirubins verbunden sind: die intrahepatische Cholestase, das Dubin-Johnson-Syndrom und das Rotor-Syndrom.
- e) Störungen der Bilirubinkanalisation (mechanischer Ikterus).

Die ersten vier Störungsformen werden häufig als "medizinischer Ikterus" bezeichnet, während die fünfte Form der Störung auch "chirurgischer Ikterus" genannt wird.

Die Hepatitis epidemica als häufigste Form des "medizinischen Ikterus" tritt seit dem zweiten Weltkrieg vermehrt auf und stellt heute nach den grippalen Infekten das größte Kontingent der Infektionskrankheiten (66). Aus diesem Grunde wurde die Diskussion über die Differenzierungsmöglichkeiten der intra- und extrahepatisch bedingten Cholestase stark angeregt und ist bis heute noch nicht abgeschlossen. Die Entscheidung nämlich, ob ein Patient mit dem klinischen Symptom Ikterus chirurgisch oder internistisch behandelt werden soll, kann wegen einer oftmals vorkommenden Überlappung von Symptomen und Befunden auch heute noch Schwierigkeiten bereiten. Weder neue Methoden, wie z.B. der Radio-Bengalrosa-Test (67), die perkutane transhepatische Cholangiographie (114) und die Ultrasonographie (93) noch die herkömmlichen klinischen Methoden haben eine Trefferquote von 100 % (67). Aus diesem Grunde wird bei zweifelhaften Fällen auch eine Laparoto-

mie zur diagnostischen Abgrenzung in Erwägung gezogen, zumal sich alle Autoren darin einig sind, daß ein extrahepatischer Gallenverschluß eine Leberschädigung hervorruft (19, 42, 45, 87, 102).

3.) Leberschädigung durch extrahepatischen Gallenverschluß

Eine Trennung der Erkrankungen der Leber und der Gallenwege ist durch die engen anatomischen und funktionellen Beziehungen beider Organe bzw. Organsysteme kaum möglich. Die histologische Untersuchung von Leberstanzzyclindern bei Gallenwegserkrankungen dient daher der Diagnostik und Einschätzung der Prognose. Sie erlaubt aber auch Leberbefunde aufzudecken, die mit der Grundkrankheit in konditionellem Zusammenhang stehen. Das Endbild einer Leberschädigung durch langen extrahepatischen Gallenverschluß ist die biliäre Cirrhose, die nach RÖSSLE (87) nichts Einheitliches ist. Er unterscheidet daher:

- a) eine cholostatische biliäre Cirrhose durch Stauung der Galle
- b) eine cholangiolitische bzw. cholangitische biliäre Cirrhose durch Infektion der Galle auf hämatogenem oder aufsteigendem Wege oder auf dem Wege der Durchwanderung
- c) eine cholangiolitische bzw. cholangitische biliäre Cirrhose durch rein toxische Veränderungen der feinen oder feinsten Gallenwege

LAUDA (64) versteht unter biliärer Cirrhose eine echte und besondere Art einer Lebercirrhose auf dem Boden einer entzündlichen Erkrankung der kleineren Gallengänge und unterscheidet:

- a) die primäre biliäre Cirrhose, bei der die Ätiologie der die Cirrhose verursachenden Cholangitis noch nicht bekannt ist

- b) die sekundäre biliäre Cirrhose, die sich unterteilt in eine sekundär cholangitische und eine sekundär cholestatische oder auch sekundär cholangitisch-cholestatische biliäre Cirrhose

KALK (44 - 48) unterscheidet eine cholangitische Cirrhose, die durch Infektion der extrahepatischen und intrahepatischen Gallenwege verursacht wird, von einer biliären Cirrhose, die auf dem Boden eines langdauernden Verschlusses der Gallenwege durch Stein, Tumor oder Narbenbildungen zustande kommt. KALK nimmt als sicher an, daß bei langdauerndem Verschuß auch eine sekundäre Infektion der gestauten Gallengänge eintritt. SELBERG (101) ist der Meinung, daß es nur von der Definition der Entzündung abhängt, ob es eine biliäre Cirrhose ohne Entzündung der Gallenwege gibt. Nach diesen Ausführungen sind die Gallenabflußbehinderung und die Infektion die wesentlichen pathogenetischen Faktoren für die Entstehung einer biliären Cirrhose. Nach KALK entwickelt sich eine cholangitische Cirrhose folgendermaßen:

- a) Infiltrate in den Glissonschen Dreiecken um die Gallengänge und Gefäße herum.
- b) Im Glissonschen Dreieck beginnende konzentrische Bindegewebsbildung um die Gallengänge und Gefäße herum. Periportale Infiltrate wachsen periacinös weiter.
- c) Verstärkung der konzentrischen Bindegewebsbildung um die Gallengänge und Gefäße herum. Beginnende Gefäßveränderungen. Den periacinösen Infiltraten folgend, bildet sich Bindegewebe periacinös um die Läppchen herum aus. **P e r i a c i n ö s e F i b r o s e**. Dieses Bild besteht längere Zeit.
- d) Von den Glissonschen Dreiecken und periacinösen Infiltraten aus dringen Rundzellen, Fibroblasten und Fibrocyten in das Läppchen ein. Konzentrische Bindegewebs-

schichtung um die Gallengänge und Gefäße verstärkt. Gefäßwandveränderungen nehmen zu.

- e) Die Infiltrate innerhalb des Läppchens wachsen weiter, bilden Bindegewebe und unterteilen das Läppchen in Pseudoacini. In diesem Stadium gleicht das Bild weitgehend dem einer atrophischen Cirrhose, jedoch ist die Herkunft aus einer cholangitischen Cirrhose immer noch zu erkennen an der deutlichen konzentrischen Anordnung starker Bindegewebszüge um die Gallengänge und Gefäße herum und an den Gefäßwandveränderungen.

Derartige histologische Veränderungen treten nach POPPER (84 - 88) schon "frühzeitig" auf. SHERLOCK (102) fand bei einem Patienten, der 36 Stunden nach einem versehentlichen operativen Verschuß des Hauptgallenganges verstarb, starke zentrizonale Gallepigmentationen und sogar gallige Nekrosen, deren Ursachen auf den Verschuß zurückgeführt werden. Nach KÖHLER (55) beginnen bereits am zweiten und dritten Tage der Obstruktion nachweisbare Läsionen der Leber. Der Zeitraum, der zum Auftauchen einer biliären Cirrhose nötig ist, läßt sich nur schwer bestimmen, da meistens weder der Beginn der Gallestauung noch der Übergang einer intrahepatischen Cholestase bzw. Cholangitis in eine Cirrhose einigermaßen exakt festgelegt werden kann. Nach MARINA-FIOL (71) variiert der Zeitraum zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren, während BECKMANN (7) von Patienten berichtet, die "im Verlauf weniger Wochen" eine cholestatische biliäre Cirrhose bei Cholelithiasis mit Gallestauung ausbildeten.

4.) Neuere Differenzierungsmethoden

Zur Erkennung solcher schwerer Schädigungen des Leberparenchyms durch extrahepatischen Gallenverschuß wurde in den letzten Jahren nach neuen diagnostischen Differenzierungsmöglichkeiten gesucht. Folgende Methoden erwiesen

sich als die bedeutendsten:

a) Der Radio-Bengalrosa-Test:

Die erste Veröffentlichung über die Verwendung von Bengalrot zur Leberfunktionsprüfung stammt aus dem Jahre 1923 von DELPRAT (67). Er injizierte den Farbstoff Hunden intravenös und konnte feststellen, daß die Elimination aus dem Blute über die Leberparenchymzellen erfolgt. Durch die Untersuchungen von MENDELOFF (67) wissen wir, daß Bengalrot in den Leberparenchymzellen, nicht aber in den Kupfferschen Sternzellen erscheint. Die Verwendung von radioaktiv markiertem Bengalrot hat den Vorteil, daß das Verschwinden des intravenös injizierten Farbstoffes aus dem Blut durch Messungen der Radioaktivität an der Körperoberfläche, also ohne Blutentnahme, verfolgt werden kann. Der Test kann eine Leberinsuffizienz nachweisen, wenn die Aufnahme des radioaktiv markierten Bengalrots in die Leberzellen zu langsam erfolgt. Ferner können auch teilweise oder komplette Verschlüsse der extrahepatischen Gallengänge nachgewiesen werden. In diesen Fällen lassen sich folgende Befunde erheben:

α) Die Elimination des Farbstoffes aus der Blutbahn erfolgt verzögert.

β) Die Ausscheidung des Isotopes in die Galle ist verzögert, d.h. das Radiohepatogramm läßt keine fallende Tendenz erkennen.

γ) Über dem Darm und in der Faeces finden sich nur geringe Impulsraten.

Einen entscheidenden Fortschritt in der Frage, ob ein "medizinischer" oder "chirurgischer Ikterus" vorliegt, bringt dieser Test nicht, da beim "medizinischen Ikterus" sowohl eine Leberinsuffizienz mit verminderter Aufnahme des Isotopes aus dem Blute vorliegen kann,

als auch ein Versiegen des Gallestromes und damit eine verminderte Aktivität über dem Darm und in der Faeces.

b) Die perkutane transhepatische Cholangiographie:

Diese Methode wurde 1937 von HUARD und XUAN-HOP (114) angegeben und beruht auf der perkutanen Punktion eines Gallenganges mit röntgenologischer Darstellung des Gallengangsystems. Sie wäre sicherlich als echte Bereicherung anzusehen, wenn sie technisch nicht so außerordentlich schwierig wäre. Die Trefferquote beträgt beim typischen Verschlußikterus mit weiten Gallengängen bis zu 90 % (114). Schwierig wird dieses Verfahren vor allem bei der als Verschlußikterus verkannten Hepatitis, bei der Lebercirrhose und der Metastasenleber, da keine erweiterten Gallengänge angetroffen werden. Dadurch können mehrfache Punktionsversuche notwendig werden, welche eine Traumatisierung der Leber bedeuten. Bei nicht erweiterten Gallengängen beträgt die Trefferquote bis zu 50 %, wodurch der Wert dieser Methode für die Differentialdiagnose erheblich geschmälert wird. Große Gefahren sind Blutung und Gallenfistel im Bereich des Stichkanales, die gallige Peritonitis und die nicht unerhebliche Lebertraumatisierung bei mehreren Punktionsversuchen, weshalb dieses Verfahren teilweise skeptisch beurteilt wird.

c) Die Ultrasonographie:

Sie stellt letztlich eine Weiterentwicklung der durch AUENBRUGGER 1761 (93) in die Medizin eingeführten Perkussion dar. Ultraschallimpulse werden in die Gewebe gesandt und unterliegen dort den Gesetzen der Reflexion und Schwächung. Reflexion erfolgt an Grenzflächen zwischen Materialien verschiedener Dichte. Gemäß der Entfernung des kombinierten Sender-Empfängergerätes von der Grenzfläche, an der eine Reflexion stattfindet, sind Impulse mehr oder weniger lang unterwegs und erscheinen entsprechend auf der Oszilloskopröhre.

Die Schallschwächung im Gewebe, durch die eine Beschränkung der Reichweite erfolgt, wird durch elektronische Verstärkung kompensiert. Ein zweidimensionales Abbild der durchschallten Körperregion erhält man durch viele solcher Echolotungen, die in rascher Folge und eng nebeneinander gesetzt werden. Kirschgroße zystische Gebilde in der Leber und eine prall gefüllte Gallenblase, die eventuell auch noch große Steine enthält, lassen sich mit der Ultrasonographie ausreichend erfassen. Rückschlüsse auf einen Gallengangsverschluß sind dann möglich, wenn sich eine pralle Gallenblase mit Konkrementen abbildet.

Diese neueren Methoden sind letztlich nicht in der Lage, in jedem Falle über die Art der Störung des Bilirubinstoffwechsels präzise Auskunft zu geben. Ferner handelt es sich bei genauer Betrachtung um Untersuchungen, die nur mit großen personellen und materiellen Aufwendungen durchgeführt werden können, weshalb sie für kleinere Krankenhäuser oder die freie ärztliche Praxis kaum in Betracht kommen.

5.) Begründung der Arbeit

In dieser Arbeit soll untersucht werden:

- a) ob mit den klassischen klinischen Methoden, nämlich Anamnese, Inspektion und Palpation einerseits und nicht zu aufwendigen Laboruntersuchungen andererseits eine Klärung zwischen "chirurgischem und medizinischem Ikterus" ohne großen personellen und materiellen Aufwand möglich ist.
- b) ob praeoperativ eine diagnostische Möglichkeit besteht, einen malignen vom benignen Verschluß zu unterscheiden.
- c) ob bei chirurgischen Ikterusfällen lange Behandlungszeiten, die oft durch Fehldiagnosen bedingt sind, und

ihre Folgen, nämlich Leberschädigungen vermieden werden können.

d) ob für den Patienten Operationen vermeidbar sind.

II. MATERIAL UND METHODIK

Das beschriebene Krankengut umfaßt die Patienten, welche mit oder wegen des klinischen Symptoms Ikterus stationär in die Chirurgische Klinik der Universität München aufgenommen wurden. Berücksichtigt wurden dabei die Jahre von 1963 bis 1974, also 12 Jahre. Da das Symptom Ikterus bei zahlreichen Krankheiten auftreten kann, mußten alle Krankengeschichten dieses Zeitraumes durchgesehen werden und insbesondere solche mit folgenden Diagnosen: Ikterus, Verschlúßikterus, Cholelithiasis, Choledocholithiasis, Cholecystitis, Cholangitis, Gallengangstenose, Papillenstenose, Gallenblasenmalignom, Choledochusmalignom, Malignom der Papilla VATERI, Hepatitis epidemica und Serumhepatitis, Malignom der Leber, Echinococcus alveolaris und multilocularis, Pankreatitis, Pankreascyste, Pankreasabszeß und Pankreasmalignom. Dabei konnten 251 Fälle ermittelt werden, von denen 19 im weiteren Verlauf unberücksichtigt bleiben, da sie nur wenige Stunden nach ihrer Aufnahme in andere Kliniken verlegt wurden. Elf dieser Patienten wurden, da die Diagnose Hepatitis epidemica feststand, in medizinischen Kliniken weiterbehandelt, acht Patienten wurden wegen ihres infausten Zustandes in die Heimatkrankenhäuser verlegt. Bei den restlichen 232 Fällen wurden folgende Angaben festgehalten:

- a) Alter und Geschlecht
- b) Diagnose: benigne oder maligne Erkrankung
- c) Allgemeine anamnestiche Angaben wie Gelbfärbung der Skleren und der Haut, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Stuhl- und Urinfarbe, Koliken, Temperatur
- d) Die Zeitdauer zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Operation

- e) Die Zeitdauer der letzten haus- oder krankenhausärztlichen, nicht chirurgischen Behandlung
- f) Klinische Befunde, nämlich Lebervergrößerung, dunkler Urin, acholischer Stuhl, Hautjucken, Hydrops der Gallenblase
- g) Folgende Laborbefunde aus der nicht chirurgischen Vorbehandlungszeit: Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT
- h) Folgende praeoperative Laborbefunde: Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin, Bilirubin im Urin, Urobilinogen, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, BKS, Leukocyten, Prothrombinindex, Serumeisen, Urinamylase, Gesamteiweiß, Elektrophorese
- i) Die Art der durchgeführten Operation
- j) Die pathologisch-histologische Untersuchung der Gallenblase, der extrahepatischen Gallenwege und der Leber

III. ERGEBNISSE

Von 1963 bis 1974 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität München 232 Patienten mit dem klinischen Symptom Ikterus operiert. Bei 133 (57,3 %) wurde während der Operation eine gutartige, bei 99 (42,7 %) eine bösartige Erkrankung festgestellt. Bei Männern überwogen bösartige Erkrankungen, bei Frauen gutartige.

Geschlecht		Männer		Frauen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Benigne Erkrankungen	133	42	31	91	69
Maligne Erkrankungen	99	53	54	46	46
Gesamt	232	95	41	137	59

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung bei 133 Patienten mit benigner und 99 Patienten mit maligner Erkrankung der Gallengänge

Die Diagnose stand bei 164 Patienten (70,7 %) praeoperativ fest und wurde intra operationem bestätigt, bei 59 (25,4 %) war praeoperativ eine eindeutige Diagnose nicht zu stellen, es wurde "in dubio" operiert. Bei neun Patienten (3,9 %) war die Operation nutzlos (sechs Patienten mit intrahepatischem Ikterus und drei mit Lebercirrhose). Die Kranken waren zwischen 21 und 89 Jahre alt. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 57,5 Jahre. 72 % der Patienten waren älter als 50 Jahre, 50 % älter als 60 Jahre. Kranke mit malignen Erkrankungen waren durchschnittlich um acht Jahre älter.

Geschlecht	Männer	Frauen
Benigne Erkrankung	56,8	52,4
Maligne Erkrankung	61,4	65,7

Tabelle 2: Durchschnittliches Alter der Patienten mit Ikterus

Die Zusammensetzung der bösartigen Erkrankungen ist aus Tabelle 3, die der gutartigen aus Tabelle 4 ersichtlich.

1. Pankreaskopfcarcinom	48
2. Gallenblasencarcinom	8
3. Gallengangscarcinom	17
4. Papillencarcinom	10
5. Lebercarcinom	4
6. Magencarcinom	2
7. Leber-, Leberhilusmetastasen	10

Tabelle 3: Zusammensetzung der 99 Ikterusfälle mit maligner Erkrankung

1. Steinerkrankung	49
2. Steinerkrankung und Papillenstenose	16
3. Papillenstenose	25
4. Stenose der extrahepatischen Gallenwege	16
5. Stenose einer bilio-digestiven Anastomose	5
6. Zustand nach Gallengangsverletzung	3
7. Echinococcus der Leber	10
8. Intrahepatischer Ikterus	6
9. Lebercirrhose	3

Tabelle 4: Zusammensetzung der 133 Ikterusfälle mit benigner Erkrankung

Anamnestische Angaben

An anamnestischen Angaben wurden unspezifische, wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, berücksichtigt, da sie an ein Leberleiden denken lassen, und spezifische, wie Oberbauchschmerzen, Koliken, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Juckreiz, acholischer Stuhl, dunkler Urin, da sie eine Erkrankung der Leber und Gallenwege wahrscheinlich machen.

Angaben wie Schüttelfrost einen Tag vor dem Ikterus oder Ikterus ohne fieberhafte Schmerzsymptomatik ermöglichen eine weitere Differenzierung.

gutartig in %	anamnestische Angabe	bösartig in %
18	Gewichtsabnahme	55
9	Müdigkeit	18
41	Oberbauchschmerzen	48
17	Appetitlosigkeit	37
10	Übelkeit	11
32	Acholischer Stuhl	40
31	Dunkler Urin	39
44	Rec. Gallenkoliken	--
8	Rec. Fieberschübe	--
--	Ikterus ohne fieberhafte Schmerzsymptomatik	37

Tabelle 5: Prozentuales Auftreten anamnestischer Angaben bei 133 Ikterusfällen mit gutartigen und 99 Ikterusfällen mit bösartigen Erkrankungen

Auffällig war bei der Durchsicht der Krankengeschichten, daß die haus- oder krankenhausesärztliche Behandlung vor der Aufnahme in die Chirurgische Klinik der Universität München meist sehr lange war. Nur dieser letzte Behandlungszeitraum, nicht das erste Auftreten von Symptomen oder Schmerzen wurde der Berechnung der durchschnittlichen haus- oder krankenhausesärztlichen Behandlungszeit zu Grunde gelegt.

	gutartig	bösartig
Mittelwert	183 Tage	76 Tage
Schwankung	4 Tage - 5 Jahre	3 Tage - 14 Mon.

Tabelle 6: Dauer der haus- oder krankenhausärztlichen Behandlung bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung vor Aufnahme in die Chirurgische Klinik der Universität München

Da bei gutartigen Erkrankungen die durchschnittliche haus- oder krankenhausärztliche Behandlungszeit erheblich länger war, ist auch die Zeit, die zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Operation verstrich, von Interesse.

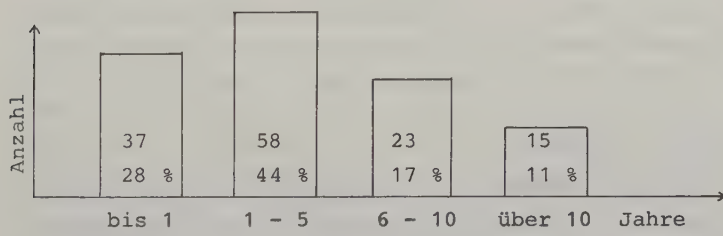


Tabelle 7: Zeit zwischen dem ersten Auftreten klinischer Symptome und der Operation bei 133 Ikterusfällen mit benigner Erkrankung

Die Dauer des Ikterus bis zur Einweisung in die Chirurgische Klinik betrug bei den gutartigen Erkrankungen durchschnittlich 22 Tage, bei den bösartigen im Durchschnitt 17 Tage, wobei 34 Patienten (34,3 %) mit maligner Erkrankung länger als zwei Monate konservativ, meist unter der Diagnose Cholelithiasis, Cholangitis oder Hepatitis epidemica behandelt wurden. 27 Patienten (11,6 %) des gesamten Krankengutes wurden länger als sechs Wochen unter der Fehldiagnose Hepatitis epidemica haus- oder krankenhausärztlich behandelt.

Aus den Anamnesen der einzelnen Patienten konnten noch folgende Tatsachen entnommen werden:

Acht Jahre vor der jetzigen Klinikaufnahme wurde bei einem Patienten durch Leberblindpunktion eine portale Lebercirrhose histologisch gesichert, bei der Operation konnte ein primäres Lebercarcinom festgestellt werden.

Drei Patienten erkrankten an einem Gallengangscarcinom, nachdem schon zwei, elf und 15 Jahre vorher eine Cholecystektomie durchgeführt worden war.

Ebenfalls ein Gallengangscarcinom konnte bei drei Patienten diagnostiziert werden, bei denen schon seit zwei, fünf und acht Jahren eine Cholelithiasis mit entsprechenden Beschwerden röntgenologisch gesichert war.

Ein Gallenblasencarcinom wurde bei vier Patienten histologisch gesichert, die schon sechs, 17, 20 und 32 Jahre unter recidivierenden Gallenkoliken litten.

Klinische Befunde

An klinischen Befunden wurden Lebervergrößerung, Ikterus, dunkler Urin, acholischer Stuhl, Hautjucken und Hydrops der Gallenblase berücksichtigt, da sie eine Erkrankung der Leber oder Gallenwege wahrscheinlich machen.

gutartig	klinischer Befund	bösartig
100	Ikterus	100
55	Lebervergrößerung	65
28	dunkler Urin	52
30	acholischer Stuhl	48
31	Hautjucken	32
1,5	Hydrops d. Gallenblase	6

Tabelle 8: Prozentuales Auftreten klinischer Befunde bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Wegen der verminderten Exkretionsleistung der Leber beim Ikterus konnte ein röntgenologischer Befund der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege in Form einer oralen oder intravenösen Cholangiographie in den meisten Fällen nicht erhoben werden.

Laborbefunde

Bilirubin, Bilirubin im Urin, Urobilinogen:

Bilirubin entsteht über Biliverdin aus dem Häm, das zu etwa 80 % dem Hämoglobin der Erythrocyten entstammt. Der Rest fällt aus Myoglobin, Cytochromen und aus dem Abbau unreifer Erythrocyten an. Bilirubin ist wasserunlöslich und wird im Serum nur durch Bindung an Albumin in Lösung gehalten. Dieses indirekte oder unkonjugierte Bilirubin wird aus der Blutbahn in die Leberzelle aufgenommen. Im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle wird es unter der enzymatischen Wirkung der Uridyl-Glucuronyl-Transferase an ein oder zwei Moleküle Glucuronsäure gekoppelt, ist nun wasserlöslich und kann als direktes oder konjugiertes Bilirubin durch die Nieren ausgeschieden werden. Das konjugierte Bilirubin gelangt über die Leberzelle in die Gallekapillare und über die Gallenwege in den Darm. Die Glucuronsäurekoppelung bleibt im Dünndarm bestehen. Erst im Dickdarm erfolgt die Dekonjugation und Reduktion, wodurch Urobilinogen entsteht. Ein Teil des Urobilinogens gelangt im enterohepatischen Kreislauf über die Pfortader wieder zur Leber, um erneut in die Galle ausgeschieden zu werden. Ein sehr kleiner Anteil des resorbierten Urobilinogen gelangt in den großen Kreislauf und wird durch die Nieren ausgeschieden. Bei gestörter Ausscheidungsfunktion der Leber erscheint vermehrt Urobilinogen im Urin, das rasch zu Urobilin oxydiert wird. Das Gesamtbilirubin im Serum beträgt normalerweise 0,4 - 1,0 mg%,

wobei der Anteil des direkten Bilirubin den Wert 0,2 mg% kaum übersteigt. Eine Vermehrung des konjugierten Bilirubin findet man beim Exkretionsikterus (intrahepatische Cholestase, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom) und beim Verschlußikterus, bei denen Bilirubin im Urin ausgeschieden wird. Bei vollständigem Verschuß der ableitenden Gallenwege fehlt Bilirubin im Darm, weshalb auch kein Urobilinogen im Urin erscheinen kann. Bei allen anderen Ikterusformen überwiegt das indirekte Bilirubin. Solange der Ikterus nicht extrem ist, findet sich keine Bilirubinurie. Aus der haus- oder krankenhausärztlichen Behandlungszeit und praeoperativ konnten folgende Durchschnittswerte ermittelt werden:

	gutartig Mittelwert	bösartig Mittelwert
Vorbehandlung		
Gesamtbilirubin	8,4	12,9
direktes Bilirubin	6,8	10,4
indirektes Bilirubin	1,6	2,5
praeoperativ		
Gesamtbilirubin	9,76	17,7
direktes Bilirubin	7,67	14,3
indirektes Bilirubin	2,09	3,4

Tabelle 9: Mittelwerte für Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin in mg% aus der haus- oder krankenhausärztlichen Behandlungszeit und praeoperativ bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Eine Bilirubinurie fand sich bei 85 % der Fälle mit gutartigen und bei 94 % mit bösartigen Erkrankungen.

Ein qualitativer Nachweis von Urobilinogen im Urin wurde

praeoperativ bei 216 Patienten durchgeführt.

	gutartig	bösartig
Ubg. negativ	14,3 %	48,9 %
Ubg. normal	33,0 %	17,8 %
Ubg. erhöht	52,7 %	33,3 %

Tabelle 10: Prozentuales Auftreten von Urobilinogen im Urin praeoperativ bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Alkalische Phosphatase:

Unter alkalischer Phosphatase versteht man eine Gruppe relativ unspezifischer Enzyme, die im alkalischen Bereich Phosphorsäureester spalten. Die Normalwerte liegen bei 20 - 48 mU/ml. Diese Enzyme finden sich vor allem im Darmepithel, im proximalen Nierentubulus und in den Osteoblasten, wobei ihre physiologische Bedeutung bis heute unklar ist. Eine erhöhte alkalische Phosphatasekonzentration findet sich bei Osteopathien und Hepatopathien. Die alkalische Phosphatase wird normalerweise in die Galle ausgeschieden, so daß ein Verschuß der Gallenwege einen Enzymanstieg im Serum bedingt. Auch bei intrahepatischen Verschlüssen mit noch normaler Bilirubinkonzentration im Serum kann es zum Anstieg kommen. Beim Produktions-, Absorptions-, Konjugations- und Exkretionsikterus finden sich keine oder nur geringe Veränderungen der alkalischen Phosphatase.

Da bis 1.8.1967 die alkalische Phosphatase in King-Armstrong-Einheiten angegeben wurde, mußten alle Werte vor diesem Zeitpunkt auf die heute übliche "Millieinheit (mU/ml)" umgerechnet werden. Dies ist durch Multiplika-

tion der King-Armstrong-Einheiten mit dem Faktor 7,1 möglich. Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

	gutartig	bösartig
Vorbehandlung	180,1	207,2
praeoperativ	227,1	318,0

Tabelle 11: Mittelwerte der alkalischen Phosphatase in mU/ml aus der haus- oder krankenhausesärztlichen Behandlungszeit und praeoperativ bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Transaminasen:

Transaminasen übertragen Aminogruppen von Aminosäuren auf Ketosäuren. Folgende Enzyme sind klinisch von Bedeutung: die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die folgende Reaktionen katalysieren:

GPT: Glutamat + Pyruvat ---- Alanin + Alpha-Ketoglutarat

GOT: Glutamat + Oxalacetat ---- Asparagat + Alpha-Ketoglutarat

Normal finden sich im Serum für die GPT und GOT bis zu 12 mU/ml. Die GOT kommt vor allem im Herzen, in der Leber, im Skelettmuskel und in der Niere vor und tritt bei jeder akuten Gewebszerstörung an diesen Organen in das Plasma über. Die GPT findet sich vor allem in den Leberzellen. Ein Enzymanstieg der Transaminasen im Serum bedeutet aber nicht unbedingt, daß Zellnekrosen vorliegen, da auch aus geringer geschädigten, wieder regenerationsfähigen Zellen Enzyme entweichen können. Jeder Herzinfarkt ist begleitet von einem GOT-Anstieg, während die GPT nur bei einer begleitenden Leberstauung ansteigt.

Zu einem Anstieg von GOT und GPT kommt es bei allen diffusen Leberparenchymerkrankungen, vor allem der Hepatitis. Hierbei liegen die GPT-Werte meist höher als die GOT-Werte, wodurch der Quotient GOT/GPT (De-Ritis-Quotient) unter eins sinkt. Beim mechanischen Ikterus sind die Transaminasen im Normbereich, solange es nicht zu einer sekundären Leberschädigung gekommen ist. Beim akuten Gallenwegsverschluß kann man deutliche Anstiege der Transaminasen beobachten, die aber den Wert von 100 mU/ml selten übersteigen und innerhalb weniger Tage im Gegensatz zur akuten Hepatitis wieder abfallen. Bei chronischen Lebererkrankungen finden sich in der Mehrzahl der Fälle erhöhte Transaminasen im Serum, jedoch ist der Anstieg deutlich geringer als bei der akuten Hepatitis. Wiederholte Enzymbestimmungen lassen bei chronischen Lebererkrankungen den Ablauf und die Progredienz erkennen. Beim Produktionsikterus, beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom, beim Konjugationsikterus und beim Exkretionsikterus finden sich keine oder nur geringe Veränderungen der Transaminasen. Bei länger anhaltenden Erkrankungen verwischen sich diese Bilder, weshalb die Enzymbestimmung zu Beginn der Erkrankung angestrebt werden soll. Die Werte der Transaminasen vor dem 1.8.1967 mußten ebenfalls umgerechnet werden, da sie bis zu diesem Zeitpunkt in Wroblewski-Einheiten angegeben wurden. Die heute übliche Benennung (mU/ml) erhält man durch Multiplikation der Wroblewski-Einheiten mit dem Faktor 0,483. Dabei ergaben sich folgende Mittelwerte:

	gutartig		bösartig	
	GOT	GPT	GOT	GPT
Vorbehandlung	43,4	42,8	50,7	49,6
praeoperativ	44,8	37,9	56,3	49,5

Tabelle 12: Mittelwerte der Transaminasen in mU/ml aus der haus- oder krankenhausärztlichen Behandlungszeit und praeoperativ bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

B K S :

Bei der BKS wird die Schnelligkeit der Senkung der Erythrocyten in einer ungerinnbar gemachten Blutprobe (Citratblut) gemessen. Sie ist in besonderem Maße abhängig vom Fibrinogen- und Globulinanteil im Plasma, ferner aber noch von anderen Faktoren wie elektrischer Ladezustand, Oberflächenspannung, Zellgröße, Volumenanteil der Blutzellen u.a. mehr. Die Normalwerte (1-Stunden-Werte) sind: bei Männern 3 - 8 mm (Grenzwert bis 10 mm), bei Frauen 6 - 11 mm (Grenzwert 12 - 15 mm). Eine pathologische Senkungsbeschleunigung findet sich bei allen akuten und chronischen Entzündungen, wobei das Ausmaß der Senkung im wesentlichen vom Umfang der Resorption von Eiweißstoffen und Entzündungsprodukten abhängt. So führen auch abakterielle, aber mit Gewebsabbau bzw. Gewebseinschmelzung und Exsudation einhergehende Prozesse, wie z.B. Myokardinfarkt oder bösartige Geschwülste zu einer Senkungsbeschleunigung. Da Leber- und Gallenwegserkrankungen sowohl durch Entzündungen als auch durch Malignome bedingt sein können, bietet die BKS nur eine grobe Orientierung. Sie kann jedoch zur Erhärtung einer Diagnose beitragen. Die BKS war nur bei 9,5% der Patienten im Bereich der Norm. Die Höchstwerte lagen mit 127 mm bei den gutartigen und mit 142 mm bei den bösartigen Erkrankungen jeweils nach einer Stunde weit über dem Normalwert. An Durchschnittswerten konnten ermittelt werden:

	gutartig		bösartig	
	1.Stunde	2.Stunde	1.Stunde	2.Stunde
Mittelwert	44	70	54	83

Tabelle 13: Praeoperative Mittelwerte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in mm/h bzw. mm/2h bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Leukocyten:

Eine Vermehrung der Leukocyten über $12000/\text{mm}^3$ als Zeichen eines entzündlichen Prozesses bzw. Infektes fand sich bei 16,2 % der Patienten mit gutartiger und 12,1 % der Patienten mit bösartiger Erkrankung. Eine Verminderung der Leukocyten unter $6000/\text{mm}^3$ als Ausdruck einer schlechten Abwehrlage konnte bei 34 % der Patienten mit benigner und bei 41 % mit maligner Erkrankung festgestellt werden. Die Durchschnittswerte lagen bei $8100/\text{mm}^3$ für die Fälle mit gutartiger und bei $7900/\text{mm}^3$ für die Fälle mit bösartiger Erkrankung.

Prothrombinindex:

Prothrombin und die Faktoren V, VII, IX und X werden in der Leber gebildet. Ihre Synthese kann durch zwei Mechanismen gestört sein:

1.) Die Bildung dieser Faktoren erfolgt nur dann, wenn Vitamin K vorhanden ist. Vitamin K ist wahrscheinlich das Coenzym eines Enzymsystems, das die Synthese dieser Gerinnungsfaktoren bewirkt. Die natürlichen, fettlöslichen K-Vitamine können nur mit Hilfe der Galle resorbiert werden, weshalb eine partielle bzw. totale Galleabflußstörung ein Absinken des Prothrombinspiegels bewirken kann. Durch intramuskuläre Vitamin-K-Gabe läßt sich diese Blutgerinnungsstörung beheben (Koller-Test).

2.) Ein Prothrombinmangel kann auch Folge einer Synthesestörung bei schwerem Leberzellschaden sein. Diese Störung läßt sich durch Zufuhr von Vitamin K nicht beeinflussen.

Die Mittelwerte für den Prothrombinindex lägen wahrscheinlich bedeutend niedriger, wenn nicht zahlreiche Patienten mit Vitamin K vorbehandelt worden wären.

	gutartig	bösartig
Mittelwert	74	68

Tabelle 14: Praeoperative Mittelwerte des Prothrombinindex in % bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Eisen:

Der Eisenspiegel im Serum liegt normalerweise für Männer bei 120 Gamma%, für Frauen bei 90 Gamma%. Eine Erhöhung des Eisenspiegels findet sich bei der Virushepatitis und allen Formen der Lebercirrhose, wenn die Gewebsnekrose ausgedehnt ist. Der Grund dieser Erhöhung liegt nach SHERLOCK (102) im Eisenaustritt aus nekrotischen, eisenreichen Leberzellen und einer gleichzeitig gestörten Aufnahmefähigkeit der Leber für Eisen, das durch den Abbau des Hämoglobins frei wird. Beim Verschlussikterus ist der Serumeisenspiegel normal oder erniedrigt.

	gutartig		bösartig	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mittelwert	138	114	112	70

Tabelle 15: Praeoperative Mittelwerte des Serumeisenspiegels in Gamma% bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Der Serumeisenspiegel war bei 65 % der Patienten normal oder erniedrigt. Eine Erhöhung des Serumeisenspiegels über 200 Gamma% hatten vier Patienten, bei denen eine Lebercirrhose festgestellt wurde, wodurch der erhöhte Mittelwert bei gutartigen Erkrankungen erklärt ist.

Amylase:

Die Amylase spaltet extracellulär Polysaccharide (Stärke, Glykogen). Die Bildung des Enzyms erfolgt im serösen Anteil der Mundspeicheldrüsen, im Pankreas und in der Leber. Wegen des niedrigen Molekulargewichtes wird die Amylase in der Niere filtriert und in den Urin ausgeschieden. Eine Erhöhung der Amylasewerte findet sich bei allen infektiösen oder tumorösen Speicheldrüsenerkrankungen, bei Pankreatitiden und häufig beim Pankreascarcinom.

Eine Erhöhung der Urinamylase fand sich bei 14 % der Patienten mit gutartigen Erkrankungen, wobei es sich nach BERGER um Retentionspankreatitiden handeln dürfte, da bei all diesen Fällen eine Choledocholithiasis oder eine Papillenstenose festgestellt wurden. 18 % der Patienten mit bösartigen Erkrankungen zeigten einen Anstieg der Urinamylase über die Norm. Es handelt sich ausschließlich um Fälle mit Pankreaskopf- oder Papillencarcinom. Bei 45 % der Patienten mit Pankreaskopfcarcinom wurde eine teilweise excessive Erhöhung der Urinamylase beobachtet.

Gesamteiweiß und Elektrophorese:

Bei der Elektrophorese werden die Serumproteine durch ihre verschiedenartige Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld getrennt. Das menschliche Serum enthält ca. 7 g% Proteine. Davon sind etwa 4,2 g% Albumine und etwa 2,8 g% Globuline. Die Normalwerte für die Eiweißfraktion im Serum betragen: Albumin 47 - 70 Rel. %, Alpha-1-Globulin 9 - 23 Rel. %, Alpha-2-Globulin 4 - 15 Rel. %, Beta-Globulin 7 - 16 Rel. % und Gamma-Globulin 9 - 23 Rel. %. In der Leber werden Albumin, Alpha-1-Globulin, Alpha-2-Globulin und Beta-Globulin gebildet, jedoch nicht Gamma-Globulin, das aus den Zellen des RHS stammt. Im akut-subakuten Stadium der Entzündung

und bei Malignomen kommt es zu einer Erhöhung der Alpha-Globuline. Bei schwerem Leberzellschaden sinken die von der Leberzelle gebildeten Plasmaproteine massiv ab und es kommt zu einer Zunahme der Gamma-Globuline. Die Veränderungen in der Elektrophorese manifestieren sich bei einer akuten Lebererkrankung erst nach etwa zehn Tagen. Bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege findet man folgende Veränderungen im Elektropherogramm:

- a) Bei akuter Hepatitis keine charakteristische Veränderung
- b) Bei Lebercirrhose einen breitbasigen Gamma-Globulinalgipfel und eine Verminderung der Beta-Globuline
- c) Bei chronischem Leberparenchymschaden neben vermehrten Beta-Globulinen oft auch vermehrte Alpha-Globuline
- d) Beim Verschlußikterus meist eine Vermehrung der Beta-Globuline

Praeoperativ konnten folgende Mittelwerte für die Eiweißfraktionen ermittelt werden:

	gutartig	bösartig
Albumin	45,7	44,5
Alpha-1-Globulin	7,2	7,2
Alpha-2-Globulin	12,0	13,0
Beta-Globulin	16,7	18,0
Gamma-Globulin	18,4	17,3
Gesamteiweiß	7,36	6,86

Tabelle 16: Praeoperative Mittelwerte der Eiweißfraktionen in Rel. % und des Gesamteiweißes im Serum in g% bei 133 Ikterusfällen mit gutartiger und 99 mit bösartiger Erkrankung

Art der Operationen

Alle 232 Patienten unterzogen sich einer Operation.
Bei den 133 Ikterusfällen mit gutartiger Erkrankung
wurden folgende Eingriffe vorgenommen:

Cholecystektomie + Gallengangsrevision	39
Gallengangsrevision	12
Cholecystektomie + Gallengangsrevision + transduodenale Papillotomie	20
Gallengangsrevision + transduodenale Papillotomie	25
Cholecystektomie + Choledocho-Duodenostomie	7
Choledocho-Duodenostomie	6
Cholecystektomie + Choledocho-Jejunostomie	1
Choledocho-Jejunostomie	5
Hepatico-Jejunostomie	5
Hepatico-Duodenostomie	3
Cystenableitung	1
Probelaaparotomie	9

Tabelle 17: Ausgeführte Operationen bei 133 Ikterus-
fällen mit gutartiger Erkrankung

Bei den 99 Ikterusfällen mit bösartiger Erkrankung wurden
laut Operationsbericht folgende Eingriffe unternommen:

Cholecystektomie + Gallengangsrevision	10
Cholecystektomie + Gallengangsrevision + transduodenale Papillotomie	5
Cholecystektomie + Choledoch-Duodenostomie	23
Choledoch-Duodenostomie	19
Cholecystektomie + Choledoch-Jejunostomie	1
Choledoch-Jejunostomie	5
Cholecystektomie + Hepatico-Jejunostomie	2
Hepatico-Jejunostomie	2
Cholecysto-Duodenostomie	6
Cholecysto-Jejunostomie	3
Whipple'sche Operation	2
Proboparotomie	21

Tabelle 18: Ausgeführte Operationen bei 99 Ikterus-
fällen mit bösartiger Erkrankung

Eine bilio-digestive Anastomose wurde bei gutartigen Erkrankungen in 20,3 % der Fälle angelegt, bei bösartigen in 51,5 %. Bis zum Jahre 1968 wurde meist eine Anastomose der Gallenwege mit dem Duodenum bevorzugt, später mit einer nach Roux ausgeschalteten Jejunumschlinge, wodurch die Gefahr der ascendierenden Infektion verringert wird. Bei ikterischen Patienten mit gutartiger Erkrankung war die Cholecystektomie stets mit einer Revision der Gallengänge verbunden.

Während des Aufenthaltes in der Chirurgischen Klinik verstarben von den Ikteruspatienten mit gutartiger Grunderkrankung 13. Drei dieser Patienten starben am Operationstag, zwei am ersten, zwei am zweiten, zwei am fünften, einer am achten, einer am elften und zwei am 20.

postoperativen Tag. Acht Patienten verstarben im Coma hepaticum, drei an Nierenversagen und zwei an Herz-Kreislaufversagen. In moribundem Zustand wurden fünf Patienten entlassen, die bei der Letalitätsberechnung als verstorben betrachtet wurden. Es ergibt sich damit eine Letalität von 13,5 %. Von den Patienten mit bösartigen Erkrankungen starben während des Klinikaufenthaltes 25, weitere 17 wurden in moribundem Zustand entlassen.

Histologie

Alle histologischen Untersuchungen wurden im Pathologischen Institut der Universität München durchgeführt. Eine pathologisch-histologische Untersuchung der Gallenblase oder der extrahepatischen Gallengänge wurde bei gutartigen Erkrankungen in 72 Fällen, bei bösartigen in 50 Fällen vorgenommen.

	gutartig	bösartig
Akute Cholecystitis	3	6
Subakute Cholecystitis	3	2
Chronische Cholecystitis	58	22
Entzündung des ductus choledochus	4	-
Chronische Papillitis	4	-
Adenocarcinom des ductus hepaticus	-	2
Scirrheses Carcinom des ductus hepaticus	-	1
Adenocarcinom des ductus choledochus	-	4
Carcinoma solidum des ductus choledochus	-	1
Adenocarcinom der Papilla Vateri	-	4
Adenocarcinom der Gallenblase	-	7
Carcinoma solidum der Gallenblase	-	1

Tabelle 19: Histologische Untersuchung der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege bei 72 Ikterusfällen mit gutartiger und 50 mit bösartiger Erkrankung

Die pathologisch-histologische Untersuchung eines intraoperativ entnommenen Leberstanzzyinders wurde bei 72 der 133 Patienten mit benigner Erkrankung und bei 32 der 99 Patienten mit maligner Erkrankung durchgeführt.

	gutartig	bösartig
Cholostase	2	2
Chronische Cholangitis	14	10
Chronische Cholangitis mit beginnender sekundärer biliärer Cirrhose	13	-
Sekundäre biliäre Cirrhose	11	3
Fettleber (gering bis hochgradig)	6	-
Unspezifische (reaktive) Hepatitis	3	-
Posthepatitische Lebercirrhose	2	-
Echinococcus alveolaris	5	-
Echinococcus multilocular.	5	-
Adenocarcinom der intra- hepatischen Gallengänge	-	2
Primäres Lebercarcinom	-	3
Lebermetastasen	-	9

Tabelle 20: Histologische Untersuchung der Leber
bei 72 Ikterusfällen mit gutartiger
und 32 mit bösartiger Erkrankung

Nach BECKMANN (7), KÖHLER (55), MARINA-FIOL (71), POPPER (84 - 88) und SHERLOCK (102) spielt bei der Entstehung der sekundären biliären Cirrhose der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Aus den Krankengeschichten konnten für die Patienten mit beginnender und bestehender sekundärer biliärer Cirrhose folgende Anamnesenzeiten entnommen werden:

Name	Grundkrankheit	Anamnesendauer
Amalie S.	Cholelithiasis	16 Jahre
Wilhelm R.	Choledochusstenose	6 Jahre
Otto K.	Cholelithiasis	4 Jahre
Herbert M.	Papillenstenose	3 Jahre
Maria W.	Cholelithiasis + Papillenstenose	2,5 Jahre
Johann D.	Cholelithiasis	2 Jahre
Anton S.	chron. Cholangitis	2 Jahre
Gerhard W.	Papillenstenose	2 Jahre
Ferdinand E.	Choledocholithiasis + Papillenstenose	1 Jahr
Maria G.	Choledocholithiasis	10 Monate
Bodo S.	Papillenstenose	8 Monate
Thea M.	Cholelithiasis + Papillenstenose	6 Monate
Mathias L.	Papillenstenose	3 Monate

Tabelle 21: Grundkrankheit und Anamnesendauer bei 13 Patienten mit chronischer Cholangitis mit beginnender sekundärer biliärer Cirrhose

Name	Grundkrankheit	Anamnesendauer
Hans G.	Pankreaskopfcarcinom	19 Jahre
Gertrud S.	Stenose einer Chole- docho-Duodenostomie	4 Jahre
Therese F.	Hepaticusstenose	3 Jahre
Dagmar H.	Hepaticusstenose	2 Jahre
Wilhelm S.	Stenose einer Chole- docho-Jejunostomie	2 Jahre
Regina L.	Cholelithiasis	1 Jahr
Georg M.	Papillenstenose	1 Jahr
Elisabeth V.	Stenose einer Chole- docho-Duodenostomie	1 Jahr
Maria S.	Choledocholithiasis	7 Monate
Otilie V.	Cholelithiasis	3 Monate
Therese B.	Pankreaskopfcarcinom	2 Monate
Oskar G.	Choledocholithiasis	2 Monate
Ferdinand E.	Choledocholithiasis	1 Monat
Gerhard H.	Pankreaskopfcarcinom	1 Monat

Tabelle 22: Grundkrankheit und Anamnesendauer bei
14 Patienten mit sekundärer biliärer
Cirrhose

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Durch HOTZ (42) wurde mit Hilfe einer großen Sammelstatistik von über 12.000 Fällen den Ursachen der unbefriedigenden Resultate der Gallenwegschirurgie nachgegangen. Die Letalität von 9 % war durch zwei Faktoren bedingt:

- a) Durch das relativ hohe Durchschnittsalter der Patienten
- b) Durch organische Veränderungen im Gefolge eines Gallensteinleidens

HOTZ (42) forderte auf Grund dieser Tatsachen die Frühoperation und zwar die Frühoperation aus zwei Gründen: früh im Lebensalter und früh im Ablauf der Steinerkrankung. Die Frühoperation wird heute von allen Autoren gefordert, da mit ihrer Hilfe die Letalität auf 4 % (HESS 41, 42) gesenkt werden konnte, wobei einschränkend auch verfeinerte Narkose- und Operationsmethoden eine Rolle spielen. Diese noch immer hohe Letalität ist größtenteils durch Fälle mit einem Risikofaktor bedingt, da die Letalität bei der Entfernung einer einfachen Steingallenblase unter 1 % liegt (HESS 41, 42). Als Risikofaktoren bezeichnet HESS das Gallenblasenempyem, Choledochussteine, Ikterus und eine Pankreasbeteiligung. Nach HESS beträgt die Letalität mit dem Risikofaktor "Ikterus" 7,8 %. Die hohe Letalität von 13,5 %, die bei ikterischen Patienten mit gutartigen Erkrankungen in der Chirurgischen Klinik der Universität München gefunden werden konnte, läßt sich folgendermaßen erklären: unter den 13 verstorbenen Patienten waren drei mit der Diagnose "Echinococcus alveolaris oder multilocularis" und einer mit der Diagnose "Portale Lebercirrhose", ferner wurden vier Patienten mit der Diagnose "Echinococcus alveolaris oder multilocularis" moribund ent-

lassen. Bringt man diese acht Fälle in Abzug, so ergibt sich bei den benignen Erkrankungen eine Letalität von 7,5 %. Erwähnenswert ist ferner, daß das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten bei 69 Jahren liegt. Nach HESS beträgt die Letalität bei ikterischen Patienten über 65 Jahren 27,3 %, im beschriebenen Krankengut 21,7 %. Als weiterer Grund für die relativ hohe Letalität ist die große Anzahl von 44 Zweit- und Dritteingriffen am Gallengangssystem anzusehen. Aus diesen Fakten läßt sich folgender Schluß ableiten: Gefährlich und mit einer hohen Letalität belastet ist die Gallenwegs-chirurgie vor allem bei Patienten mit einem Risikofaktor, im vorliegenden Falle der Ikterus, und im vorgerückten Alter.

Im beschriebenen Krankengut war in allen Fällen ein erhöhtes Operationsrisiko durch das klinische Symptom Ikterus gegeben. Dieses wird vor allem auch durch die lange Anamnesenzeit gesteigert, da durch sie sowohl die Gefahr der Komplikation vergrößert wird als auch die Folgeschädigung der Leber zunimmt.

Die Anamnesenzeit war nur bei 28 % der Patienten mit gutartiger Erkrankung kürzer als ein Jahr, bei weiteren 28 % war sie sogar länger als fünf Jahre. Ferner wurden 11,6 % der Patienten bei bestehendem Ikterus länger als sechs Wochen unter der Diagnose Hepatitis epidemica behandelt. Der Weg zur Frühoperation muß dem Patienten aber vom Arzt bereitet werden. Die haus- oder krankenhausesärztliche Behandlungszeit vor der chirurgischen Übernahme ist mit sechs Monaten im Durchschnitt bei den gutartigen und mit über zwei Monaten bei den bösartigen Erkrankungen bei weitem zu lange, da durch den beginnenden oder bestehenden Ikterus das Operationsrisiko erhöht wird und, wie unten angeführt, die Gefahr einer irreversiblen Schädigung der Leber besteht. Ferner

wird bei maligner Erkrankung die Möglichkeit einer totalen Tumorentfernung vermindert. BAUR gibt nach PRÖSCHER und WAGNER (90) drei Gründe für eine verspätete Einweisung an:

- a) weit verbreitete Unkenntnis der Endbilder der fortschreitenden Infektion steinbefallener Gallenwege
- b) die Unkenntnis der möglichen Symptomlosigkeit der steinbedingten Cholestase
- c) Unkenntnis der Bedeutung von Temperaturen bei Gallenkranken

Lange haus- oder krankenhausärztliche Behandlungen vor chirurgischer Übernahme sind häufig durch Fehldiagnosen bedingt, da 11,6 % der Patienten des beschriebenen Krankengutes, wie oben angeführt, länger als sechs Wochen unter der Diagnose Hepatitis epidemica und 34,3 % der Patienten mit malignen Erkrankungen länger als zwei Monate konservativ, meist unter der Diagnose Cholecystitis, Cholangitis oder Hepatitis epidemica behandelt wurden, obwohl der Ikterus kontinuierlich bestand oder sogar zunahm. Auf Grund dieser Beispiele müssen folgende Operationsindikationen beim Ikterus aufgestellt werden:

- a) Beim Verschlußikterus sofortige Operation nach Stellung der Diagnose
- b) KÜMMERLE nach BECK (5): "Wenn im Falle der Cholestase jedoch differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen, ist im Zweifelsfalle die Indikation zur Laparotomie wichtiger als die genaue Diagnose."

Der häufigste Fehler liegt nach HESS (42) darin, von der Zeit die Antwort auf das differentialdiagnostische Problem zu erhalten. Mit der Zeit wird aber die Differentialdiagnose immer noch schwieriger, da sich die Symptome überlappen und Laboruntersuchungen nicht mehr

charakteristisch sind. Ferner steht der eventuelle diagnostische Gewinn in keinem Verhältnis zur rapiden Verschlechterung der Prognose. Nach BAUR, zitiert von POPPER (86), pfllegt beim Ikterus die Zeit mehr für die Erben zu arbeiten als für die Diagnose. Bei jeder haus- oder Krankenhausärztlichen Behandlung ikterischer Patienten tritt stets die Frage auf, ob eine Virushepatitis oder andere Lebererkrankung mit Ikterus einerseits oder ein mechanischer Verschuß andererseits besteht, ob also eine internistische oder eine chirurgische Therapie erforderlich ist. Die bisher angeführten Befunde stammen von chirurgischen Ikterusfällen, weshalb eine differentialdiagnostische Aussage nicht möglich ist. Im weiteren Verlauf sollen die anamnestischen, klinischen und biochemischen Befunde chirurgischer Ikterusfälle mit Befunden bei Hepatitis epidemica, dem Hauptvertreter internistischer Ikterusfälle, verglichen werden. Die Vergleichsbefunde entstammen der Inauguraldissertation "Untersuchungen zur Klinik und Biochemie der Hepatitis epidemica" von GERHARD MEHLER. MEHLER (76) berichtet darin über 266 Fälle von akuter Hepatitis der I. Medizinischen Klinik Homburg, also einer dem beschriebenen Krankengut in etwa entsprechenden Anzahl internistischer Ikterusfälle.

Anamnestische Angaben wie Müdigkeit, Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Juckreiz, acholischer Stuhl, dunkler Urin lassen sowohl an einen chirurgischen als auch an einen internistischen Ikterus denken. Sie kommen daher differentialdiagnostisch kaum in Betracht. Starke Gewichtsabnahme, nämlich über acht Kilogramm innerhalb von sechs Monaten, macht einen maligne bedingten Verschuß sehr wahrscheinlich, da im beschriebenen Krankengut 55 % der Patienten mit einer bösartigen Erkrankung dieses Symptom aufwiesen. Ikterus nach vorausgegangener Kolik läßt auf eine Steinerkrankung schließen,

da nach MEHLER (76) nur 3 % der Hepatitis-Patienten Koliken erlitten, während 25 % der gutartigen chirurgischen Ikterusfälle dieses Symptom zeigten und keiner der bösartigen. Ein Ikterus ohne fieberhafte Schmerzsymptomatik, meist vergesellschaftet mit starkem Gewichtsverlust ist höchstwahrscheinlich maligne bedingt und fand sich in 37 % der Fälle mit bösartiger Erkrankung. Die letztgenannten anamnestischen Angaben machen einen chirurgischen Ikterus wahrscheinlich und ermöglichen eine grobe Differenzierung, ob der Ikterus durch eine maligne oder benigne Erkrankung bedingt ist.

Da eine tastbare Lebervergrößerung sowohl beim interistischen (MEHLER konnte bei 92 % der Patienten mit Hepatitis epidemica eine Lebervergrößerung feststellen) als auch chirurgischen Ikterus vorhanden sein kann, kommt ihr differentialdiagnostisch nur geringe Bedeutung zu. Findet sich jedoch ein Hydrops der Gallenblase, so liegt mit Sicherheit ein Verschuß des Ductus cysticus oder des Ductus choledochus distal der Einmündung des Ductus cysticus vor. Meist ist dieses Symptom einer prall gefüllten Gallenblase durch einen Tumor bedingt, da eine Steinerkrankung in der Regel mit einer Cholecystitis verbunden ist und eine entzündlich verdickte Gallenblasenwand ihre Dehnungsfähigkeit verloren hat. Bei sechs Patienten mit malignen Erkrankungen konnte im beschriebenen Krankengut die Gallenblase palpirt werden, während es bei gutartigen Erkrankungen nur in zwei Fällen möglich war. Bei der Operation dieser Patienten fanden sich in sechs Fällen ein Pankreaskopfcarcinom, in zwei Fällen Papillensteine. MEHLER konnte bei keinem der Hepatitis-Patienten einen Hydrops der Gallenblase feststellen.

Das Gesamtbilirubin im Serum ist ein objektiver Maßstab für die Stärke des Ikterus. MEHLER (76) berichtet über

einen Durchschnittswert von 11,6 mg%, im beschriebenen Krankengut lagen diese für gutartige Erkrankungen bei 9,76 mg%, für bösartige bei 17,7 mg%. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Bestimmung des konjugierten und unkonjugierten Bilirubins, da mit ihrer Hilfe Störungen der Bilirubinproduktion, des Bilirubintransportes und der Zellaufnahme, sowie Störungen der Bilirubin-konjugation ausgeklammert werden können. Bei diesen Ikterusformen findet sich eine überwiegende Vermehrung des unkonjugierten Bilirubins. Bei Erkrankungen, die durch Störungen der Bilirubinexkretion und der Bilirubin-kanalisation bedingt sind, findet man vorwiegend das konjugierte Bilirubin vermehrt. Während bei der Hepatitis epidemica meist das unkonjugierte Bilirubin überwog, betrug im beschriebenen Krankengut praeoperativ der Anteil des konjugierten Bilirubins bei benignen Erkrankungen im Mittel 77 %, bei malignen 80 %. Bei fünf der 232 Patienten lag das unkonjugierte über dem konjugierten Bilirubin. Diese Patienten wurden trotzdem operiert, da die Ursache des Ikterus nicht ermittelt werden konnte. Intraoperativ wurde in zwei Fällen eine Lebercirrhose und in drei ein intrahepatischer Ikterus festgestellt. Bei malignen Erkrankungen war die Bilirubinämie durchschnittlich ausgeprägter als bei benignen Erkrankungen.

Eine Bilirubinurie kann sowohl beim internistischen als auch chirurgischen Ikterus vorhanden sein. Sie bringt differentialdiagnostisch damit keinen Fortschritt. Das Gleiche gilt für den qualitativen Nachweis von Urobilinogen im Urin. Beim inkompletten extrahepatischen Gallengangsverschluß verschwinden weder die Abbauprodukte des Bilirubins aus dem Stuhl, noch das Urobilinogen aus dem Harn, bei schwerstem Leberparenchymikterus oder komplettem extrahepatischem Gallengangsverschluß ist jedoch beides der Fall. Bei 48,9 % der Patienten mit

bösartigen Erkrankungen fehlte Urobilinogen im Urin völlig, was auf einen kompletten extrahepatischen Gallengangsverschluß schließen läßt, während dies bei gutartigen Erkrankungen in nur 14,3 % der Fälle gegeben war.

Wie aus dem beschriebenen Krankengut ersichtlich ist, kann ein chirurgischer Ikterus sowohl von einer Leukocytose als auch einer Leukopenie begleitet sein. Da nach MAGYAR (68, 69) auch bei der Hepatitis sowohl Leukocytosen als auch Leukopenien vorkommen, ist die Leukocytenzahl differentialdiagnostisch nicht von Bedeutung. Ebenso unbedeutend für die Differentialdiagnose ist die Blutkörperchensenkungsbeschleunigung, sie bietet lediglich einen Anhaltspunkt dafür, daß ein entzündlicher oder maligner Prozeß vorliegt.

Auch das Elektropherogramm ist in der Differentialdiagnose des Ikterus nur bedingt zu verwerten, da sich keine auffallende charakteristische Veränderung ergibt. Die Auswertung der Proteinogramresultate sollte daher vorsichtig geschehen, was RIVA (102) wie folgt formuliert: "Es muß aber betont werden, daß bisher keine proteinämischen Befunde bekanntgeworden sind, welche als ausschließliche und konstante Folgerung einer Beeinträchtigung der Leberfunktion betrachtet werden können. Dies gilt sowohl für das Elektrophoresediagramm wie für die Serumlabilitätsproben." Im beschriebenen Krankengut konnte bei gut- und bösartigen Erkrankungen eine relative Verminderung der Albumine bei einer Vermehrung der Alpha-Globuline als Ausdruck eines entzündlichen oder malignen Prozesses festgestellt werden. Ebenso ergab sich eine Vermehrung der Beta-Globuline, die nach SHERLOCK (102) für einen Verschlußikterus spricht, zumal MEHLER (76) bei Hepatitis-Patienten die Beta-Globuline im Bereich der Norm fand.

Die Bestimmung der Urinamylase ist zwar differentialdiagnostisch unbedeutend, für die Prognose im Ablauf einer Gallenwegserkrankung kann sie aber von Bedeutung sein, da nach HESS (42) eine Pankreasbeteiligung wegen der Letalitätserhöhung auf 9,8 % einen wesentlichen Risikofaktor darstellt. Nach MARKOFF (72, 73) fand sich die Komplikation Pankreatitis bei 46 (= 3,7 %) von 1240 Patienten, die wegen eines Gallensteinleidens operiert wurden. Im beschriebenen Krankengut war bei 14 % der Patienten mit gutartigen Erkrankungen der Risikofaktor Ikterus mit dem Risikofaktor Pankreasbeteiligung vergesellschaftet, was intraoperativ und durch die Bestimmung der Urinamylase festgestellt werden konnte. Bemerkenswert dürfte auch sein, daß bei nur 45 % der Patienten mit Pankreaskopfcarcinom eine Erhöhung der Urinamylase beobachtet werden konnte.

Alle bisher erwähnten Untersuchungen haben differentialdiagnostisch nur geringen Wert, sie können lediglich zur Erhärtung einer Diagnose beitragen. Sehr viel aussagekräftiger sind die Ergebnisse der Leberfunktionsprüfung. Für die Unterscheidung zwischen chirurgischem und internistischem Ikterus sind folgende Proben von Bedeutung:

a) Die Bestimmung der sogenannten Zell-Enzyme:

Zell-Enzyme kommen nach E. und F.W. SCHMIDT (97) nur im Stoffwechselverband der Zellen zur Wirkung, außerhalb der Zellen sind sie funktionslos, z.B. die Transaminasen, die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), die Sorbit-Dehydrogenase (SDH), die Laktat-Dehydrogenase (LDH). Die meisten Zell-Enzyme sind in allen Zellen des Körpers vorhanden.

Nach der Funktion des einzelnen Organs ist dieses mit Zell-Enzymen unterschiedlich ausgestattet. So enthalten z.B. die Leberzellen reichlich an GOT, GPT, GLDH, SDH

und LDH. Obwohl auch in anderen Organen, z.B. der quergestreiften Muskulatur und der Herzmuskulatur, diese Enzyme vorkommen, so muß, wenn im Serum erhöhte Enzymaktivitäten gefunden werden und andere Organe offensichtlich nicht erkrankt sind, stets an eine Leberschädigung gedacht werden. Die Bestimmung der Transaminasen-Aktivitäten im Serum ist für die Differentialdiagnose des Ikterus wegen des relativ geringen Aufwandes und der relativ hohen Aussagekraft eine klinische Routineuntersuchung geworden. Nach E. und F.W. SCHMIDT (97) kommt es bereits dann zu einem deutlich meßbaren Anstieg der GPT-Aktivität im Serum, wenn nur zwei von 1.500 Leberzellen geschädigt sind. Schon im Prodromalstadium der Hepatitis findet man eine zunehmende Vermehrung der Transaminasen, weshalb eine Hepatitis bereits vor dem Auftreten eines Ikterus diagnostiziert werden kann. E. und F.W. SCHMIDT (97) geben an Durchschnittswerten bei 320 Patienten in den ersten beiden Wochen der ikterischen Phase einer Hepatitis für die GPT 510 mU/ml und für die GOT 390 mU/ml an. Transaminasen-Aktivitäten zwischen 150 und 500 mU/ml machen nach E. und F.W. SCHMIDT (97) eine akute Hepatitis sehr wahrscheinlich, erfordern aber noch die Abgrenzung gegenüber einem akuten Schub bei chronischer Leberentzündung. Steigen die Aktivitäten über 500 mU/ml, so ist nach E. und F.W. SCHMIDT (97) eine Hepatitis bewiesen, wenn eine schwere Vergiftung, etwa mit Tetrachlorkohlenstoff, ausgeschlossen werden kann. Im Krankengut der I. Medizinischen Klinik Homburg wurde bei 214 Patienten mit akuter Hepatitis ohne Vor-schädigung der Leber ein Durchschnittswert von 435 mU/ml für die GPT festgestellt. Auch ein Verschlußikterus ist in der Regel von einem Anstieg der Transaminasen-Aktivität im Serum begleitet. Diese läßt sich durch die sekundäre Schädigung der Leber bei Gallenstauung erklären. WILDHIRT (116 - 118), E. und F.W. SCHMIDT (97) geben einen Anstieg der GOT beim Verschlußikterus bis zum

8-fachen und der GPT bis zum 10-fachen der Norm an. Im beschriebenen Krankengut bewegen sich die Durchschnittswerte der Transaminasen-Aktivitäten bei gutartigen wie bösartigen Erkrankungen um 50 mU/ml. Es liegt also eine Erhöhung um etwa das 5-fache der Norm vor. Die Transaminasenwerte lagen nur bei elf der 232 Patienten über 120 mU/ml. Die Zunahme der Transaminasen-Aktivitäten ist also beim Verschlúßikterus viel geringer als bei der Hepatitis. Eine Unterscheidung, ob ein Verschlúß maligne oder benigne Ursachen hat, ist mit Hilfe der Transaminasenbestimmung nicht möglich.

b) Bestimmung des Sekret-Enzyms "alkalische Phosphatase":

Sekret-Enzyme entfalten nach E. und F.W. SCHMIDT (97) ihre Funktion erst außerhalb ihrer Herkunftszellen. Sie werden sezerniert, um an ihre Wirkungsstätte zu gelangen. So wird z.B. die alkalische Phosphatase in der Leber gebildet und in die Galle sezerniert. Beim Bestehen einer Gallestauung kommt es daher zum Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum. Im beschriebenen Krankengut lag der Mittelwert praeoperativ für gutartige Erkrankungen bei 227 mU/ml, für bösartige bei 318 mU/ml (Normalwert 20 - 48 mU/ml). Der weit höhere Mittelwert bei malignen Erkrankungen läßt sich dadurch erklären, daß dabei die Verschlüsse der extrahepatischen Gallenwege vollständiger sind. Die alkalische Phosphatase war nur bei 13 (= 5,6 %) der 232 Patienten im Bereich der Norm. Im Vergleichsrankengut beträgt der Mittelwert der alkalischen Phosphatase bei 214 Patienten mit akuter Hepatitis ohne Vorschädigung der Leber 140 mU/ml. Der Wert liegt also deutlich unter dem Mittelwert chirurgischer Ikterusfälle. Aus diesem Grunde muß der Bestimmung der alkalischen Phosphatase erhebliche differentialdiagnostische Bedeutung eingeräumt werden.

c) Durchführung des Koller-Testes:

Der Koller-Test eignet sich zur Unterscheidung zwischen chirurgischem und internistischem Ikterus dann, wenn der Ausgangswert des Prothrombinindex unter 70 % liegt (RAUSCH und BRAUMANN, 92). Einen Tag nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion von 10 mg Konakion (Vitamin K₁) kommt es zur Normalisierung des Prothrombinindex, wenn eine Resorptionsstörung (Verschlußikterus) vorliegt. Dagegen ist bei einer Hepatitis nur ein leichter Anstieg, bei einer Cirrhose meist keine Änderung festzustellen. Im beschriebenen Krankengut läßt sich die differentialdiagnostische Bedeutung des Koller-Testes leider nicht nachweisen, da sehr viele Patienten vor der Aufnahme in die Chirurgische Klinik mit K-Vitaminen behandelt wurden.

d) Bestimmung des Serumeisenspiegels:

Die Ermittlung des Serumeisenspiegels stellt den vierten brauchbaren Faktor in der Differentialdiagnose des Ikterus dar. Nach RAUSCH und BRAUMANN (92) liegt der Serumeisenspiegel beim Verschlußikterus immer unter 150 Gamma%, bei der akuten Hepatitis jedoch stets über 150 Gamma% und nach LANGE (92) in 67,5 % der Fälle über 200 Gamma%. Eine Bedeutung hat die Serumeisenbestimmung vor allem auch für die Unterscheidung einer Hepatitis mit cholestatischem Einschlag mit hohen Serumeisenwerten von einem extrahepatischen Gallengangsverschluß, bei dem die Werte normal oder nur leicht erhöht sind. Bei den Cirrhosen ist die Erhöhung nur dann ausgeprägt, wenn die Gewebse Nekrosen ausgedehnt sind. Im beschriebenen Krankengut liegen alle Mittelwerte unter 150 Gamma%, MEHLER (76) dagegen fand bei Hepatitispatienten einen durchschnittlichen Serumeisenspiegel von 175 Gamma%. Bei vier der chirurgischen Patienten lag der Serumeisenspiegel über 200 Gamma%. Bei diesen Fällen konnte

intraoperativ eine Lebercirrhose festgestellt werden.

Mit Hilfe dieser Laboruntersuchungen läßt sich ein chirurgischer Ikterus von einem internistischen weitgehend unterscheiden. Eine Ausnahme bildet lediglich der intrahepatische Ikterus, den DÖLLE und MARTINI (74) als intrahepatales Verschluß-Syndrom bezeichnen, während KALK (44 - 48) von einer cholostatischen Hepatose spricht. Ein Großteil dieser Fälle wird nach POPPER (84 - 88), KALK (44 - 48), WILDHIRT (116 - 118) und MARTINI (74) durch Pharmaka hervorgerufen, weshalb diese Ikterusform vor allem im angelsächsischen Schrifttum auch als Drogenikterus bezeichnet wird. Diese Ikterusform bietet blutchemisch das Bild eines Verschlußikterus. Nach E. und F.W. SCHMIDT (97) ist eine Unterscheidung durch die zusätzliche Bestimmung der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) möglich, da der Quotient (GOT + GPT) : GLDH bei extrahepatischem Verschluß 5 - 15, bei cholostatischer Hepatose 40 - 50 betrage.

Differentialdiagnose der Ikterusformen nach Laborwerten

	praehepatisch	intrahepatisch			posthepatisch	Hepatitis epidemica
	Produktionsikterus (Hämolyse, Shunt-hyperbilirubinämie)	Absorptionsikterus (Gilbert-Meulengracht-Syndrom, ikterische Lebercirrhose)	Konjugationsikterus (Crigler-Najjar-Syndrom, Neugeborenen- u. Frühgeborenenikterus, familiäre Hyperbilirubinämien, Lucey-Driscoll-Syndrom)	Exkretionsikterus (Rotor-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, intrahepatische Cholestase, Morbus Tygstrup)	Kanalisationsikterus (mechanischer Ikterus)	
Gesamtbilirubin	gering erhöht	gering erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
indirektes Bilirubin	++	+	++	+	+	++
direktes Bilirubin	∅	∅	(+)	+	++	+
Bilirubinurie	∅	∅	∅	+	++	+
Transaminasen	normal	normal	normal	(+)	(+)	++
alkalische Phosphatase	normal	normal	normal	(+)	++	(+)
Serumeisen	normal	normal	normal	(+)	normal	+
Prothrombinindex	normal	normal oder erniedrigt	normal oder erniedrigt	normal oder erniedrigt	erniedrigt (positiver Kollertest)	erniedrigt (negativer Kollertest)

Im beschriebenen Krankengut wurde in 104 Fällen eine histologische Untersuchung eines intraoperativ entnommenen Leberstanzzyllinders vorgenommen (siehe Tabelle 18). Bei 38 (16,4 %) der 232 Patienten, die mit oder wegen des klinischen Symptoms Ikterus behandelt wurden, fand sich histologisch eine akute oder chronische Cholangitis, wobei in der Diagnose "chronische Cholangitis" auch Fälle mit periportal und periacinöser Fibrose enthalten sind. Eine chronische Cholangitis mit beginnender sekundärer biliärer Cirrhose wurde bei 13 (5,6 %) Patienten festgestellt, während die schwerste Leberschädigung biliärer Genese, nämlich eine sekundäre biliäre Cirrhose bei 14 (6 %) Patienten diagnostiziert wurde. Eine Folge dieser schweren Leberschädigungen durch Gallenwegserkrankungen ist die relativ hohe Mortalität im beschriebenen Krankengut, da acht Patienten im Koma hepaticum starben. Nach KALK (44, 45) ist die Prognose der sekundären biliären Cirrhose fast immer gut, wenn das Hindernis durch die Operation beseitigt werden kann. SCHRIEFERS (100) fordert eine rechtzeitige chirurgische Therapie vor Erreichung des Zeitpunktes, an dem auch die Wiederherstellung des Galleabflusses den selbständig gewordenen cirrhotischen Prozeß nicht mehr aufhalten kann. Die Tatsache, daß die Leberparenchymschäden von der Dauer der Erkrankung, den bestehenden Komplikationen und der Schwere des vorliegenden Krankheitsbildes abhängig sind, dürfte keinen Zweifel darüber lassen, daß bei der Überlegung, wann eine Operation durchgeführt werden soll, diese Schäden des Leberparenchyms beachtet werden müssen. Die Erkenntnis, daß die Leberparenchymschäden parallel mit den Entwicklungsstadien der Erkrankung des extrahepatischen Gallensystems laufen, kann einmal als Warnung vor den Folgen einer Verschleppung des Leidens und als Argument gegen die Ansicht, daß eine Operation nur bei drohender Komplikationsgefahr vorgeschlagen werden soll, angesehen werden.

Mit Hilfe der Tabellen 20 und 21 kann der Zeitraum, der zur Entstehung einer sekundären biliären Cirrhose erforderlich ist, nicht genau festgelegt werden. Es läßt sich jedoch ableiten, daß bei totalem Verschuß der abführenden Gallenwege, etwa durch ein Pankreaskopfcarcinom, innerhalb weniger Wochen eine sekundäre biliäre Cirrhose entstehen kann.

Bei 164 Patienten (70,7 %) stand die Diagnose praeoperativ eindeutig fest und wurde intra operationem bestätigt. Bei 59 Patienten (25,4 %) wurde praeoperativ angenommen, daß ein "chirurgischer Ikterus" vorliegt, die Ursache des bestehenden Ikterus konnte jedoch nicht genau abgeklärt werden. Die Operation erfolgte "in dubio". Unter diesen 59 Patienten waren jene 27, die länger als sechs Wochen unter der Fehldiagnose Hepatitis epidemica behandelt wurden. Die Gründe dieser differentialdiagnostischen Schwierigkeiten sind:

- a) Durch den bestehenden Ikterus werden die diagnostischen Mittel (Röntgenuntersuchungen der Gallenwege) begrenzt.
- b) Durch den teilweise lange andauernden Ikterus sind, wie oben angeführt, die Laborwerte nicht mehr eindeutig, d.h. es kommt zu einer Überlappung der für die einzelnen Ikterusformen charakteristischen Parameter.

Die Operation dieser 59 Patienten war damit auch ein differentialdiagnostischer Schritt. In erster Linie sollten aber durch Cholestase bedingte Leberschädigungen verhindert bzw. ihre Ursache beseitigt werden. Beachtenswert ist auch, daß alle acht Patienten, die im Coma hepaticum verstarben, der Patientengruppe mit nicht genau gesicherter Diagnose angehören. Bei sofortiger Diagnostik zu Beginn der Bilirubinämie mit den oben beschriebenen Methoden könnten diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in den meisten Fällen vermieden werden.

Für neun Patienten (= 3,9 %) war die Operation ohne Nutzen. Bei sechs dieser Patienten wurde ein intrahepatischer Ikterus (im angelsächsischen Schrifttum Drogenikterus genannt) diagnostiziert, der blutchemisch das Bild eines Verschlusikterus bietet. Nach E. und F.W. SCHMIDT (97) ist, wie oben angeführt, eine Unterscheidung durch die Bestimmung der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) möglich. Die Ursache dieser nutzlosen Operationen liegt in der differentialdiagnostischen Schwierigkeit beim intrahepatischen Ikterus speziell und den oben angeführten Schwierigkeiten bei länger bestehendem Ikterus. Keiner dieser Patienten wurde nachhaltig geschädigt, vielmehr konnten sie durch die Sicherung der Diagnose bei der Operation der erforderlichen internistischen Behandlung zugeführt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 232 Patienten mit dem klinischen Symptom Ikterus, die in zwölf Jahren in der Chirurgischen Klinik der Universität München operiert wurden, konnte festgestellt werden, daß eine Abklärung zwischen "chirurgischem und medizinischem Ikterus" mit den klassischen klinischen Methoden Anamnese, Inspektion und Palpation einerseits und nicht zu aufwendigen medizinisch-technischen Untersuchungen (Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Koller-Test, Serumeisen) andererseits im Anfangsstadium möglich ist. Diese Abklärung kommt daher auch für die freie ärztliche Praxis in Betracht. Ob ein Ikterus durch eine benigne oder maligne Erkrankung bedingt ist, läßt sich mit diesen Methoden nicht hinreichend klären. Bei sofort und gründlich betriebener Diagnostik lassen sich Fehldiagnosen für ikterische Patienten vermeiden. Diese waren häufig die Ursache einer langdauernden haus- oder krankenhausärztlichen Behandlung, wodurch die Aussagekraft der angegebenen diagnostischen Methoden verschleiert wird. Extrahepatische Gallestauung kann schwere Schädigung der Leber bewirken. Das Endbild einer Leberschädigung durch extrahepatischen Verschuß der Gallenwege ist die biliäre Cirrhose, die im beschriebenen Krankengut bei 14 Patienten mit länger andauerndem Ikterus histologisch nachgewiesen wurde. Demgegenüber wurde bei bald möglicher Diagnostik und Therapie eines mechanischen (chirurgischen) Ikterus die Vermeidbarkeit einer derartigen schweren Leberschädigung aufgezeigt. Weiter erwiesen sich Operationen bei Vorliegen eines Ikterus mit einer hohen Letalitäts- und Komplikationsrate behaftet, weshalb die Frühoperation im Ablauf einer Gallenwegserkrankung gefordert wird.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aiello, G.: Langenbeck Arch.kl.Chir.
130(1924)415
2. Altmann, H.W.: Gastroenterologia,
Basel 95(1961)7
3. Aschoff, L.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
44(1932)261
4. Beal, J.M.: Arch.Surg. 96(1968)863
5. Beck, K.: "Icterus", Schattauer Verl.
Stuttgart 1968
6. Becker, W.D.;
K. Moorthi: Aerztl.Forsch. 19(1965)539
7. Beckmann, K.: "Die Leberkrankheiten",
Thieme Verl. Stuttgart 1957
8. Behawtz, H.;
R. Jelinek: Klin.Med.(Wien) 21(1966)440
9. Bergerhof, H.D.: Dtsch.med.Wschr. 91(1966)1590
10. Bernhard, F.: Dtsch.med.Wschr. 75(1950)760
11. Börner, P.: Dtsch.med.Wschr. 86(1961)43
12. Börner, P.: Virchow Arch.path.Anat.
333(1960)269
13. Bock, F.F.: Chirurg 34(1963)207
14. Breitfellner, G.;
P. Brücke: Zbl.Chir. 90(1965)1619
15. Cossel, L.: München.med.Wschr. 107(1965)1376
16. Creutzfeldt, W.;
K. Beck: Dtsch.med.Wschr. 91(1966)682
17. Crone-Münze-
brock, A.: Med.Klin. 53(1958)1550
18. Demling, L.: Med.Klin. 54(1959)1543
19. Dennig, H.: "Lehrbuch der Inneren Medizin",
Thieme Verl. Stuttgart 1969

20. Ehrenbrand, F.; F. Waldeck: Z.Anat.Entwicklungsgesch.
125(1966)1
21. Eisenburg, J.: München.med.Wschr. 110(1968)3020
22. Enderlen, E.: Langenbeck Arch.kl.Chir.
126(1923)264
23. Enderlin, N.: Schweiz.med.Wschr. 88(1958)855
24. Fischer, A.W.: Dtsch.med.J. 6(1955)348
25. Franke, F.: Dtsch.med.Wschr. 83(1958)1948
26. Franke, H.: Dtsch.med.J. 6(1955)344
27. Fuchsig, P.; G. Hartmann: Wien.med.Wschr. 108(1958)937
28. Fuchsig, P.: Chirurg 30(1959)413
29. Gradischnig, R.: Wien.med.Wschr. 109(1959)944
30. Grill, W.: Chirurg 32(1961)1
31. Grill, W.; M.Forell: München.med.Wschr. 107(1965)1521
32. Grill, W.; H.Pichlmayr, M. Hernandez: Langenbeck Arch.kl.Chir.
302(1963)220
33. Grill, W.; H. Pichlmayr, V. Neff, K. Stuhlfauth: München.med.Wschr. 105(1963)130
34. Gros, H.: Gastroenterologia, Basel
95(1961)75
35. Gütgemann, A.: Zbl.Chir. 90(1965)907
36. Haberer, H.v.: "Die Erkrankungen der Leber und
der Gallenwege", Thomas Verl.
Kempen-Niederrhein 1947
37. Haenisch, G.: München.med.Wschr. 105(1963)2113
38. Hamelmann, H.: Chirurg 32(1961)28
39. Hamelmann, H.; A.Grabiger: München.med.Wschr. 105(1963)1447

40. Heisig, N.; B. Koch: Med.Klin. 60(1965)1971
41. Hess, W.: Schweiz.med.Wschr. 86(1956)129
42. Hess, W.: "Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas", Thieme Verl. Stuttgart 1961
43. Hess, W.: Dtsch.med.Wschr. 90(1965)2289
44. Kalk, H.: "Cirrhose und Narbenleber", Enke Verl. Stuttgart 1954
45. Kalk, H.: "Die Erkrankungen des Magen-Darmkanals, der Leber und Gallenwege in der internistischen Begutachtung", Johann Ambrosius Barth Verl. München 1956
46. Kalk, H.; E. Wildhirt: Med.Klin. 46(1951)585
47. Kalk, H.; E. Wildhirt: Verh.Ges.Verdaunungs- u. Stoffwechselkr. 17(1953)280
48. Kalk, H.; E. Wildhirt: Dtsch.med.Wschr. 81(1956)1253
49. Kern, E.; B. Friedrich: Chirurg 41(1970)545
50. Kern, E.; H. Schott: Chirurg 41(1970)540
51. Kettler, L.: Ergebn.allg.Path. 37(1954)1
52. Knopp, J.: Virchow Arch.path.Anat. 334(1961)285
53. Knorre, D.: Virchow Arch.path.Anat. 335(1962)523
54. Knorre, D.: Zbl.Chir. 87(1962)943
55. Köhler, R.: Zbl.Chir. 89(1964)737
56. Kühn, H.A.: "Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten", Springer Verl. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
57. Kühn, H.A.: Landarzt 43(1967)752
58. Kühn, H.A.: Gastroenterologia 107(1967)65

59. Kühn, H.A.;
H. Liehr: "Aktuelle Hepatologie", Thieme
Verl. Stuttgart 1969
60. Kunz, H.: Wien.kl.Wschr. 72(1960)506
61. Kunz, H.: Gastroenterologia 107(1967)102
62. Kunz, H.: Klin.Med.(Wien) 14(1959)459
63. La Manna, S.: Virchow Arch.path.Anat.
298(1936)44
64. Lauda, E.: Verh.dtsch.Ges.Verda.u.Stoff-
wechselkr. 17(1954)269
65. Leinweber, B.;
K. Schultis: Med.Welt 5(1969)270
66. Lévai, F.: Zbl.Chir. 93(1968)1465
67. Lüders, D.: Zbl.Kinderheilk. 105(1969)245
68. Magyar, J.: Dtsch.Z.Verda.Stoffwechselkr.
25(1965)170
69. Magyar, J.: "Erkrankungen der Leber und der
Gallenwege", Akademie Verl.
Berlin 1961
70. Mallet-Guy, P.: Chirurg 41(1970)537
71. Marina-Fiol, C.: Munchen.med.Wschr. 108(1966)1329
72. Markoff, N.: Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.
8(1957)123
73. Markoff, N.;
E. Kaiser: "Krankheiten der Leber und der
Gallenwege in der Praxis",
Thieme Verl. Stuttgart 1962
74. Martini, G.: Internist 1(1960)135
75. Maurer, G.;
E. Asang: Med.Klin. 55(1960)630
76. Mehler, G.: "Untersuchungen zur Klinik und
Biochemie der Hepatitis epidemica",
Inauguraldissertation Homburg
77. Mester, E.: Zbl.Chir. 91(1966)1956
78. Meythaler, F.;
W. Hagenmiller: "Die Erkrankungen der Leber und
der Gallenwege", Banaschewski Verl.
München-Gräfelfing 1957

79. Mogena, H.G.: München.med.Wschr. 108(1966)1320
80. Müting, D.: München.med.Wschr. 102(1960)1685
81. Nordeck, E.;
P.E. Böhme: Langenbeck Arch.kl.Chir.
323(1969)279
82. Nuboer, J.F.: Klin.Med.(Wien) 14(1959)474
83. Pichlmayr, R.;
J. Pichlmayr,
W. Stich: München.med.Wschr. 105(1963)907
84. Popper, H.: Wien.kl.Wschr. 77(1965)352
85. Popper, H.: Gastroenterology 54(1968)746
86. Popper, H.: Med.Klin. 64(1969)89
87. Popper, H.;
F. Schaffner: "Die Leber", Thieme Verl.
Stuttgart 1961
88. Popper, H.;
F. Schaffner: Wien.klin.Wschr. 78(1966)675
89. Presser, W.;
S. Neuheisel,
W. Eicher: Med.Welt 35(1966)1743
90. Pröscher, H.;
S. Wagner: Zbl.Chir. 84(1959)1472
91. Rathke, L.: Chirurg 20(1949)90
92. Rausch, F.;
F. Braumann: Dtsch.med.J. 14(1963)553
93. Reifferscheid, M.;
R. Philipp: Langenbeck Arch.kl.Chir.
313(1965)278
94. Rikowski, H.;
D. Müting: Med.Welt 35(1966)1739
95. Richterich, R.: Schweiz.med.Wschr. 93(1963)1363
96. Schaffner, F.;
H. Popper: Gastroenterology 37(1959)565
97. Schmidt, E.;
F.W. Schmidt: Enzym-Fibel
98. Schmitt, W.;
K.H. Herzog: Dtsch.Z.Verda.u.Stoffwechselkr.
25(1965)175

99. Schöndube, W.: Internist 1(1960)158
100. Schriefers, K.H.: Langenbeck Arch.kl.Chir.
302(1963)562
101. Selberg, W.: Dtsch.med.J. 6(1955)341
102. Sherlock, S.: "Krankheiten der Leber und der
Gallenwege", Lehmann Verl.
München 1965
103. Siewert, R.;
D. Cassau: Dtsch.med.J. 19(1968)223
104. Sigerist, H.: "Anfänge der Medizin", Europa
Verl. Zürich 1963
105. Sotgiu, G.;
C. Cavalli,
F.B. Bianchi: Schweiz.med.Wschr. 97(1967)1095
106. Spohn, K.;
G. Popp: Langenbeck Arch.kl.Chir.
311(1965)431
107. Thaler, H.: Dtsch.med.Wschr. 91(1966)733
108. Thaler, H.: Dtsch.med.J. 19(1968)369
109. Thorwald, J.: "Macht und Geheimnis der frühen
Ärzte", Knaur Verl. München-
Zürich 1962
110. Tietze, A.;
K. Winkler: Dtsch.med.Wschr. 49(1923)1457
111. Tietze, A.;
K. Winkler: Langenbeck Arch.kl.Chir. 129(1924)1
112. Umber, F.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 44(1932)289
113. Voegt, H.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 63(1957)349
114. Wenz, W.;
D. Beduhn,
Cl. Mennicken: Chirurg 41(1970)532
115. Wepler, W.: Internist 3(1962)7
116. Wildhirt, E: Dtsch.med.J. 14(1963)520
117. Wildhirt, E: Hippokrates 35(1964)7
118. Wildhirt, E.: Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.
24(1966)80

119. Wohlgemuth, B.; Med.Klin. 61(1966)1137
 J. Reichmann:
120. Zenker, R.; Chirurg 29(1958)385
 H. Hamelmann:
121. Zuckschwerdt, L.: Gastroenterologia 95(1961)332

L e b e n s l a u f

Am 6.7.1947 wurde ich als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr.med. Christian Funk und seiner Ehefrau Else Funk, geb. Rupp, in Mailing/Ingolstadt geboren. Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Holzkirchen und von 1957 bis 1966 das humanistische Gymnasium in Tegernsee. Von 1966 bis 1972 studierte ich an der Universität München Medizin. Die Approbation als Arzt wurde mir nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit am 1.10.1973 erteilt. Bis zum Sommersemester 1976 war ich mit Unterbrechung durch die Ableistung des Grundwehrdienstes als Assistenzarzt der chirurgischen und unfallchirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Rosenheim tätig. Seit dem Sommersemester 1976 studiere ich an der Universität München Zahnmedizin.

